

Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos

Francisco Alliende G.⁽¹⁾

LACTOSE AND OTHER DISACCHARIDES INTOLERANCE

Introducción

En una dieta occidental los hidratos de carbono (H de C) aportan alrededor del 50% de las calorías y están representados en la siguiente proporción: almidón (50%), sacarosa (30%), lactosa (6%), maltosa (1-2%) y otros (12%: trealosa, glucosa, fructosa, sorbitol, celulosa, hemicelulosa y pectinas). Dentro de ella, los disacáridos (lactosa, sacarosa y maltosa) alcanzan una proporción importante, especialmente en el lactante cuya única o principal fuente de alimentación es la leche.

Como requisito para su absorción, los disacáridos deben pasar previamente por un proceso de hidrólisis en el cual las moléculas son escindidas por enzimas de membrana sustrato-específicas (lactasa, sacarasa-isomaltasa y glucoamilasa). Como resultado, se libera glucosa, galactosa y fructosa, que son los monosacáridos que la componen. Estos a su vez, son absorbidos valiéndose de transportadores ubicados tanto en la membrana apical (SGLT-1 y GLUT-5) como basolateral (GLUT-2) del enterocito.

Definiciones

El concepto de intolerancia a la leche es amplio y no se refiere exclusivamente a un defecto en la absorción de lactosa. Este término considera también, la intolerancia a la proteína de la leche en el que está involucrado el sistema inmune del individuo y cuya revisión escapa a los objetivos del presente artículo.

Intolerancia a la lactosa. Síndrome clínico

caracterizado por la presencia de algunos de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y/o meteorismo, en relación a la ingesta de lactosa. Intolerancia a disacáridos o a hidrato de carbonos se refiere a lo mismo en forma amplia.

Malabsorción de lactosa. Fenómeno fisiopatológico caracterizado por absorción deficiente de lactosa. Se manifiesta clínicamente como intolerancia a la lactosa y es consecuencia de una ingesta de lactosa en cantidad superior a la capacidad de ser hidrolizada por acción de la lactasa. Igualmente, malabsorción de disacáridos o de hidratos de carbonos se refiere al mismo problema en términos amplios.

Clasificación y presentación clínica

Deficiencia primaria de lactasa (hipolactasia del adulto)

Se estima que un 70% de la población mundial tiene deficiencia primaria de lactasa, representando la causa más frecuente de intolerancia a la lactosa. Se produce por una ausencia relativa o absoluta de actividad lactasa que se hace presente desde la infancia. Esta condición está determinada genéticamente por la presencia de una variante del gen que codifica la lactasa, ubicado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q 21-22). Esta variante induce una inhibición de la actividad lactasa en la mucosa intestinal. Se hereda en forma autosómica recesiva mostrando tasas de incidencia variables en diferentes grupos étnicos. Las diferencias se explican probablemente, por las costumbres alimentarias de los pueblos originarios, permiti-

⁽¹⁾ Unidad de Gastroenterología Infantil. Clínica Alemana de Santiago.

tiéndose a lo largo de los años una suerte de selección de individuos con y sin capacidad para digerir lactosa. Esto da a entender que en aquellas poblaciones que históricamente han utilizado lácteos en su dieta tengan actualmente baja concentración de hipolactásicos. Entre ellos destacan los pueblos del norte de Europa, norteamericanos caucásicos y algunos pueblos de África e India, que muestran una incidencia del problema entre el 2 y 30%. Por el contrario, entre los pueblos con altos índices de hipolactasia (60-100%) se encuentran aquellos en que los lácteos no han sido fuente importante en su alimentación, destacando los mediterráneos del sur, asiáticos, algunas tribus africanas, afroamericanos y sudamericanos. En Chile, no se cuenta con estudios a nivel poblacional pero se estima una incidencia de hipolactasia del adulto en torno al 35-45%.

La aparición de la hipolactasia es lenta y progresiva y típicamente es más temprana en aquellas razas que tienen mayor incidencia de este fenómeno. En torno al 20% de niños hispanicos menores de 5 años presentan signos de hipolactasia en comparación con la ausencia del problema en niños anglo-americanos de la misma edad y condición nutricional.

Deficiencia secundaria de lactasa

Se refiere a la deficiencia de actividad lactasa resultante de un proceso patológico de base que compromete la mucosa del intestino delgado, entre los que se cuenta; gastroenteritis aguda, diarrea persistente, diarrea crónica, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, medicamentos, etc. Aún cuando es más frecuente durante la infancia, se puede presentar a cualquier edad. A modo de ejemplo; en una infección por rotavirus se produce daño del epitelio del intestino con pérdida de enterocitos que contienen la enzima lactasa. Si el daño es extenso se desencadenará el síndrome clínico de intolerancia a la lactosa. Parasitosis como la giardiasis o cryptosporidiasis también pueden desencadenar intolerancia. Enteropatías crónicas como la enfermedad Celíaca y enfermedad de Crohn o aquellas secundarias a fenómenos inmunológicos o a desnutrición pueden asimismo, estar asociadas a déficit de actividad lactasa.

Hipolactasia del desarrollo (Deficiencia madurativa de lactasa)

La actividad lactasa del feto está en directa relación con la edad gestacional. Se ha demostrado que sólo después de las 34 semanas de gestación, se detecta una actividad lactasa suficiente como para recibir alimentación láctea. Esto corresponde a valores en torno al 30% de lo encontrado en un recién nacido de 40 semanas.

Deficiencia congénita de lactasa

Enfermedad muy poco frecuente en la cual el recién nacido presenta ausencia total o parcial de actividad lactasa. Se reconoce por aparición de diarrea severa después de la primera ingesta de leche. Bajo esta condición el lactante se encuentra en riesgo vital mientras no se reconozca y trate su problema.

Deficiencia congénita de Sacarasa-Isomalasa

La codificación de esta enzima que es una molécula con dos sitios activos, está radicada en el cromosoma 3 y su deficiencia se hereda en forma autosómica recesiva. Dado que es responsable de la hidrólisis del 100% de la sacarosa y de sólo parte de la hidrólisis de los almidones, la deficiencia de esta enzima se hace evidente con la introducción de sacarosa en la dieta. Las manifestaciones clínicas son similares a las observadas en la malabsorción de lactosa. El tratamiento consiste en la eliminación de la sacarosa y en una disminución de los almidones de la dieta.

Deficiencia de Glucoamilasa

Esta enzima hidroliza principalmente uniones de glucosa a 1,4 de los subproductos de la digestión del almidón. Su deficiencia es infrecuente y dado que otras enzimas también tienen actividad sobre uniones a 1,4, no constituye en sí un problema clínico significativo.

Malabsorción de Glucosa-Galactosa

Heredado en forma autosómica recesiva, se produce por un defecto en el transportador que comparten ambos monosacáridos (SGLT-1) a nivel de la membrana apical del enterocito. Se presenta como una diarrea explosiva, deshidratación y acidosis. Para tratar a estos pa-

cientes debe administrarse fructosa como único hidrato de carbono. Suele evolucionar hacia una mejoría espontánea a partir del segundo semestre de vida.

Malabsorción de fructosa

Se ha demostrado, tanto en niños como en adultos, malabsorción de fructosa como causa de dolor abdominal o diarrea. Dado que en su absorción utiliza un transportador de membrana (GLUT 5), su saturación explicaría la aparición de síntomas cuando la ingesta de fructosa es alta. El sorbitol, que se encuentra en forma natural en las frutas, y de estructura similar a la fructosa, es frecuentemente utilizado como edulcorante. Puede tener un comportamiento similar al de la fructosa cuando se ingiere por sobre la capacidad de ser absorbido.

Fisiopatología

En ausencia o deficiencia de actividad de las disacaridasas, los disacáridos de la dieta no son hidrolizados y por lo tanto tampoco absorbidos. Lo mismo ocurre con la malabsorción de monosacáridos. Rápidamente la flora bacteriana colónica se adapta a la llegada de azúcares e inicia la hidrólisis utilizando su propia maquinaria enzimática. Esto resulta en la producción de ácidos grasos volátiles (acético, butírico y propiónico) y gases (metano, dióxido de carbono e hidrógeno). La presencia de disacáridos o monosacáridos en el intestino grueso tiene además efecto osmótico, a veces suficiente como para producir diarrea. La producción de gases es responsable de la aparición de flatulencia, meteorismo y dolor abdominal; la presencia de ácidos grasos por otra parte, explica la acidificación de las deposiciones, que resulta en valores de pH menores a 5,5.

Diagnóstico

Dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y meteorismo son signos, aunque inespecíficos, de intolerancia a carbohidratos. Una buena historia clínica que relacione la presencia de algunos de estos síntomas con la ingesta

de leche y derivados o de algún otro carbohidrato, resulta orientadora y da pie para realizar una prueba y contraprueba. Básicamente consiste en un régimen estricto sin el hidrato de carbono sospechoso por un período de dos semanas, seguido de reintroducción del mismo. La desaparición de los síntomas al suspender el agente y su reaparición al reintroducirlo, es sugerente de intolerancia a ese carbohidrato en particular.

La determinación del pH fecal aunque inespecífico y de baja sensibilidad, es de ayuda en el estudio de malabsorción de H de C. Si el pH es menor de 5,5 se asume presencia de ácidos grasos volátiles, resultado como se ha mencionado, de la digestión bacteriana de carbohidratos no absorbidos. Cabe destacar eso sí, que lactantes alimentados con leche materna muestran un pH fecal normalmente más bajo, dado la insuficiencia relativa de lactasa frente a una carga elevada de lactosa, propia de la leche materna. La determinación de pH fecal en este grupo de niños en consecuencia, pierde valor diagnóstico.

Junto al pH fecal es aconsejable solicitar la búsqueda de sustancias reductoras en deposiciones, que tiene por objeto detectar la presencia de azúcares como lactosa, glucosa, fructosa, galactosa y sacarosa (para la detección de esta última se requiere que previamente se realice una hidrólisis a la muestra). Es una prueba menos sensible que el pH fecal puesto que la digestión bacteriana de los H de C no absorbidos puede ser completa, produciendo como resultado, una disminución del pH fecal sin que necesariamente se encuentren azúcares en las deposiciones.

La prueba de aire espirado es un examen no invasivo y el más confiable para el diagnóstico de intolerancia a H de C. Es más sensible que la historia clínica y teóricamente se puede realizar a cualquier edad. Se le ha calculado una especificidad entre 89 y 100% y una sensibilidad entre 69 y 100%. Consiste en cuantificar la presencia de hidrógeno o metano en el aire espirado durante un período de 2 a 3 hrs después de la ingesta de una dosis estandarizada de H de C, equivalente a una carga dietética típica (para el caso de lactosa; 1-2 g/kg de peso, máximo 25 g; un vaso de leche con-

tiene aproximadamente 12,5 g de lactosa). Un aumento significativo del hidrógeno o metano en las muestras de aire espirado es sugerente de malabsorción del H de C suministrado. El examen se respalda en la existencia de una relación directa entre la cantidad de hidrógeno o metano espirado y la producción de estos gases en el intestino por efecto de las bacterias sobre el carbohidrato en estudio. Habitualmente el incremento de hidrógeno y/o metano en el aire espirado de pacientes intolerantes se hace evidente desde los 60 min, tiempo que demora el H de C en alcanzar la flora colónica. Se pueden encontrar falsos (-) en pacientes con trastornos de motilidad, frente al uso reciente de antibióticos o en pacientes con floras no productoras de hidrógeno (observada hasta en un 15% de la población general). Por otra parte, falsos (+) se presentan frente a la ingesta de una dieta rica en fibra el día previo al examen, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y trastornos de motilidad. El uso de equi- pos que permitan cuantificar metano además de hidrógeno y una adecuada protocolización de la toma de muestras, mejoran la precisión del examen.

Una variante de la técnica anterior consistente en la marcación de la lactosa con ^{13}C , mejora la sensibilidad de la prueba. A pesar de que se han publicado experiencias clínicas recientes, su implementación es compleja y su uso actualmente está limitado al campo de la investigación.

La prueba de tolerancia a la lactosa, que muestra una especificidad entre 77 y 96% y una sensibilidad entre 76 y 94%, consiste en la medición de los valores de glicemia por un período de 2-3 hrs tras la ingesta de una dosis estandarizada de lactosa (2 g/kg; máximo 50 g). La digestión normal de la lactosa produce un aumento esperable de la glicemia. Si esto no ocurre, el examen se considera compatible con malabsorción del carbohidrato. Tiene una alta tasa de falsos (+) (hasta 30%), principalmente consecuencia de la rápida respuesta insulínica de algunos individuos. En consideración a su invasividad y menor confiabilidad, esta técnica debiera reservarse para aquellas situaciones en que no es posible realizar la prueba de aire espirado.

También se cuenta con la alternativa de medir actividad enzimática en muestras de mucosa intestinal obtenidas por biopsias. Es una técnica compleja que además no siempre se correlaciona con el cuadro clínico, toda vez que una pequeña muestra de tejido no es necesariamente representativa de lo que ocurre en el resto del intestino.

Últimamente se han publicado experiencias en las que se identifica el gen defectuoso para la codificación de lactasa, tanto en muestras de sangre o mucosa intestinal, con técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR). Constituye una prueba genética específica (100%) y sensible (93%) de utilidad en estudios poblacionales teniendo en cuenta que identifica individuos susceptibles y no necesariamente enfermos.

Tratamiento

Intolerancia a la lactosa

La suspensión de la ingesta de leche y derivados a pacientes diagnosticados de intolerancia a la lactosa conlleva la desaparición de los síntomas. Sin embargo, dado que estos productos son la principal fuente de calcio de la dieta, una ingesta insuficiente de ellos producirá un defecto de mineralización ósea durante el desarrollo o incluso una desmineralización prematura en el adulto. Debe asegurarse un aporte de calcio diario de 500 mg en niños menores y 1.000 mg en niños mayores y adultos, equivalente a la ingesta de dos y cuatro porciones de lácteos respectivamente. Dado que la intolerancia suele ser parcial y evolutiva, es probable que el paciente tolere cierta cantidad de lácteos, lo que debe titularse en forma individual. La dosis requerida puede alcanzarse en algunos casos, administrando pequeñas alícuotas de lácteos a lo largo del día. Como alternativa, el asociar su administración a sólidos producirá un retardo del vaciamiento gástrico permitiendo así una digestión paulatina sin sobrepasar la capacidad enzimática disponible. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos derivados lácteos poseen menor cantidad de lactosa dado que ésta ha sido parcialmente hidrolizada en el proceso de fabrica-

Tabla 1. Contenido de lactosa y calcio en productos lácteos (14,15)

Producto	Contenido de lactosa (g)	Contenido de calcio (mg)
Leche entera, 250 cc	12,25	276
Leche descremada, 250 cc	11	306
Yogurt natural semidescremado, 165 g	6,1	302
Queso maduro, 100 g	0,7	720
Helado de chocolate, 125 g	8,25	136

ción como ocurre con el yogurt, queso o leches que contengan lactobacilos (Tabla 1).

Si las medidas anteriores son insuficientes puede recurrirse a leches sin lactosa, ampliamente disponibles en el mercado, o bien suspender los lácteos junto a la administración de calcio en las cantidades mencionadas en base a la administración de preparados farmacológicos.

Finalmente, se tiene la alternativa de administrar suplementos enzimáticos de lactasa en cápsulas o tabletas masticables, cuyo uso permite una ingesta de productos con lactosa prácticamente sin restricción.

Es frecuente que frente a una gastroenteritis aguda se restrinja el aporte de lactosa diluyendo o suspendiendo la administración de leche. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que ésta es una práctica innecesaria e inconveniente.

Intolerancia a otros hidratos de carbono

La identificación de otro hidrato de carbono como causante de la intolerancia, justifica la modificación de la dieta en dirección a suspender o disminuir su aporte.

Conclusiones

La intolerancia a la lactosa es común en muchos niños y en la mayoría de los adultos.

La intolerancia a la lactosa y a otros hidratos de carbono, es una causa frecuente de dolor abdominal. El diagnóstico es esencialmente clínico basado en la sospecha y ulterior prueba y contraprueba. Para la confirmación del diagnóstico es recomendable la prueba de aire espirado. El tratamiento consiste en disminuir o suspender el carbohidrato en problema, teniendo la precaución de asegurar un adecuado aporte de calcio.

Bibliografía

- 1.- Heyman M B. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1279-1286.
- 2.- Woteki C E, Weser E, Young E A. Lactose malabsorption in Mexican-American children. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 19-24.
- 3.- Shulman R J, Wong W W, Smith E O. Influence of changes in lactase activity and small-intestinal mucosal growth on lactose digestion and absorption in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 472-479.
- 4.- Simrén M, Stotzer P-O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55: 297-303.
- 5.- Koetse H A, Vonk R J, Gonera-De Jong G B, et al. Low lactase activity in a small-bowel biopsy specimen: should dietary lactose intake be restricted in children with small intestinal mucosal damage?. *Scand J Gastroentrol* 2006; 41: 37-41.
- 6.- Quera R, Alegría S, Madrid A M, et al. Intolerancia a la lactosa en niños y respuesta clínica a la suspensión de lactosa. *Gastr Latinoam* 2001; 12: 272 (abstract).